

ARTIGO DE REVISÃO

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA HIPERGLICEMIA
NO DIABETES MELITO TIPO 2

PHARMACOTHERAPY OF HYPERGLYCEMIA IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Leticia Schwerz Weinert¹, Eduardo Guimarães Camargo¹, Sandra Pinho Silveiro^{1,2}

RESUMO

O diabetes melito tipo 2 (DM2) decorre de alteração na ação e secreção de insulina. A longo prazo, a elevação da glicemia promove dano microvascular, neuropatia e dano macrovascular, com consequente aumento da morbi-mortalidade destes pacientes. Nas últimas décadas, diversos ensaios clínicos clássicos demonstraram que intervenções terapêuticas específicas para corrigir a hiperglicemia e hipertensão arterial são capazes de prevenir ou retardar o avanço das complicações crônicas. Neste sentido, tratamento efetivo e da forma mais precoce possível deve ser oferecido a todos os pacientes com DM2. Fármacos antiobesidade e agentes orais, como a metformina, sulfonilureias, glinidas, tiazolidinedionas, inibidores da alfa-glicosidase, e os mais recentes fármacos incretinomiméticos e amilinomiméticos são apresentados nessa revisão, nos aspectos de mecanismos de ação, efeitos colaterais e contraindicações.

Palavras-chave: Diabetes melito tipo 2; dieta; metformina; sulfonilureia; hipoglicemiantes orais; insulina

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is caused by changes in the action and secretion of insulin. In the long term, increased glucose levels promote microvascular damage, neuropathy, and macrovascular damage, leading to higher morbidity and mortality in these patients. In recent decades, several clinical trials have demonstrated that specific therapeutic interventions to correct hyperglycemia and hypertension are able to prevent or delay the advance of chronic complications. In this sense, effective and early treatment should be offered to all patients with DM2. Antiobesity drugs and oral agents, such as metformin, sulfonylureas, glinides, thiazolidinediones, alpha-glucosidase inhibitors, and the most recent drugs (incretin mimetics and amilin mimetics) are analyzed in the present review with regard to their mechanisms of action, side effects, and contraindications.

Keywords: Type 2 Diabetes mellitus; diet; metformin; sulfonylurea; oral agents; insulin

Rev HCPA 2010;30(4):372-381

O diabetes melito (DM) decorre de distúrbios na ação ou secreção de insulina ou da combinação dos dois defeitos, resultando em anormalidades no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas (1,2). A hiperglicemia resultante se manifesta por sintomas como poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia, visão turva e suscetibilidade a infecções. A longo prazo, a elevação da glicemia promove dano microvascular (retina e rim), neuropatia (periférica e autonômica) e dano macrovascular (cerebrovascular, cardiovascular e circulação periférica) (3).

Dados da Organização Mundial de Saúde mostram que, no ano 2000, 171 milhões de pessoas com idade entre 20 e 79 anos tinham o diagnóstico de DM, e, em 2030, existirão cerca de 366 milhões de indivíduos acometidos (4).

O diagnóstico pode ser realizado por meio da dosagem da glicose plasmática de jejum (≥ 126 mg/dL), por teste de tolerância à glicose oral (glicemia ≥ 200 mg/dL 2 h após ingestão de 75 g de glicose) ou por glicemia casual (≥ 200 mg/dL) acompanhada de sintomas típicos, como poliúria e polidipsia (2). Os valores de glicemia foram assim definidos a partir do achado de que confe-

rem risco de desenvolvimento de retinopatia diabética. Recentemente, a dosagem da HbA1c (glico-hemoglobina), que reflete o nível de controle glicêmico dos últimos 2 meses, e que é portanto empregada no acompanhamento do tratamento do paciente, teve seu uso também recomendado para definir o diagnóstico de DM (5,6). O ponto de corte sugerido é do valor de 6,5%, visto que está associado ao desenvolvimento de retinopatia diabética (5).

O DM do tipo 2 compreende cerca de 90% dos casos de DM e é marcado pela presença de agregação familiar. Na patogênese do DM 2, ocorre a combinação da diminuição da ação da insulina nos tecidos-alvo com a diminuição da secreção pancreática de insulina, que ocorre precocemente no quadro. O paciente com DM 2 apresenta um quadro clínico mais silencioso e algumas vezes pode vir a ser diagnosticado já pelos sintomas das complicações crônicas. Cerca de 80% dos pacientes com DM 2 apresenta obesidade, com quadro de síndrome metabólica, definida pela presença de pelo menos 3 dos seguintes critérios: obesidade central (homens com cintura acima de 102 cm e mulheres acima de 88 cm), triglicérides ≥ 150 mg/dL, HDL baixo

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2. Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Contato: Sandra Pinho Silveiro. E-mail: sandrasilveiro@terra.com.br (Porto Alegre, RS, Brasil).

(<40 mg/dL em homens e <50 mg/dL em mulheres), pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg (ou uso de antihipertensivos) e glicemia ≥ 100 mg/dL (7).

As complicações micro e macrovasculares são as principais causas da elevada morbimortalidade dos pacientes diabéticos. Já está bem documentado através de ensaios clínicos clássicos que intervenções terapêuticas específicas para corrigir a hiperglicemia e hipertensão arterial são capazes de prevenir ou retardar o avanço das complicações crônicas (8-11). Neste sentido, tratamento efetivo e da forma mais precoce possível deve ser oferecido a todos os pacientes com DM.

PREVENÇÃO

O DM2 pode ser prevenido através de medidas farmacológicas e, principalmente, não-farmacológicas. Em pacientes com tolerância diminuída à glicose, 150 minutos de caminhada por semana e perda de 5% do peso corporal resultam em prevenção de DM 2 em 58% dos pacientes, sendo atualmente considerada a medida mais eficaz (3,12,13). Em pacientes idosos, de forma semelhante, o estilo de vida está fortemente associado à incidência do DM 2 (14). A prevenção em pacientes pré-diabéticos também pode ser realizada com medicações, sendo recomendado o uso de metformina, o qual previne o desenvolvimento de DM 2 em 31% (3,12), de acarbose, em 25% (15), e de orlistat, em 45% dos casos (16).

TRATAMENTO

Em pacientes com diagnóstico de DM2, o tratamento baseia-se em medidas não-farmacológicas (dieta e exercício) e farmacológicas para controle da obesidade, da hiperglicemia e dos fatores de risco cardiovascular associados.

Medidas não farmacológicas

A dieta e o exercício físico são os pilares do tratamento do DM 2 (17). Dietas para redução de peso devem ser hipocalóricas, com diminuição de 500 a 1000 kcal/dia da dieta calculada para manutenção de peso (30 kcal/kg de peso ideal). A dieta do paciente diabético deve ser composta de consumo moderado de carboidratos (em torno de 55%, com preferência para carboidratos com baixo índice glicêmico), manutenção do consumo usual de proteínas (15-20%), restrição de gorduras saturadas para <7% e de colesterol para <200 mg/dia, sendo que o consumo de gordura *trans* deve ser reduzido ao máximo (3). A melhor distribuição dos macronutrientes em dietas não está definida, já que dietas pobres em carboidratos e gorduras apresen-

tam resultados semelhantes na perda de peso a longo prazo (18,19). Na análise interina após 4 anos de medidas não farmacológicas do *Look Ahead Trial*, a perda de peso em 6% foi associada com redução da HbA1c em 0,36% (20). O consumo de álcool deve ser restrito a 1 dose por dia para mulheres e 2 doses para homens (3). O uso de adoçantes dietéticos está liberado para consumo em pacientes diabéticos fora da gestação.

Atividade física está recomendada para pacientes com DM2, pois resulta em melhora do controle glicêmico, bem-estar, perda de peso e redução dos fatores de risco cardiovasculares. O exercício regular, aeróbico ou resistido, reduz a HbA1c em 0,5% aproximadamente, e a associação de ambos (maior duração do exercício) produz redução adicional de 0,5% (21). Assim, a recomendação é a de realizar atividade física aeróbica de intensidade moderada por 150 min/semana, além de exercícios de resistência 3x/semana, na ausência de contraindicações. Cetoacidose, hipoglicemia, retinopatia proliferativa e não-proliferativa grave são contraindicações ao exercício (3). Na presença de hiperglicemia assintomática e não cetótica, pode-se realizar atividade física. Em caso de glicemia abaixo de 100 mg/dL em pacientes em uso de insulina ou sulfonilureias, devem ser ingeridos carboidratos antes do exercício para evitar hipoglicemia.

Tratamento da obesidade

A prevalência de obesidade é bastante elevada em pacientes com DM 2 e deve ser tratada vigorosamente. Além da dieta hipocalórica e exercício físico regular, a utilização de fármacos para obesidade contribui para perda de peso e melhor controle glicêmico. A sibutramina está associada à redução de 0,28% na HbA1c (22), e o orlistat a 1,1%, sendo consideradas boas opções para o tratamento (23). O estudo SCOUT, que avalia o efeito da sibutramina em pacientes com história pregressa de cardiopatia isquêmica, está em andamento; entretanto, análise preliminar demonstrou taxa de eventos cardiovasculares mais elevada no grupo sibutramina (24). O uso de topiramato resulta em perda de 6 kg, com melhora de 0,5% na HbA1c, porém com efeitos colaterais neuropsiquiátricos ou em sistema nervoso periférico frequentes (25). A cirurgia bariátrica está indicada nos pacientes com DM2 e IMC >35 kg/m², principalmente se há dificuldade no controle glicêmico. Em metanálise recente, a perda média de peso foi de 38 kg, associada à resolução do DM2 em 78% e à melhora/resolução em 86%, sendo que a melhor resposta foi observada em pacientes submetidos a uma diversão biliopancreática/switch duodenal (26).

Tratamento medicamentoso da hiperglicemia

O tratamento da hiperglicemia visa à resolução dos sintomas de poliúria, polidipsia e perda de peso, a curto prazo, e à prevenção de complicações crônicas e morte associada ao diabetes, a longo prazo. As metas para o controle glicêmico estão descritas na Tabela 1. O controle glicêmico intensivo em pacientes com DM 2 reduz a incidência de complicações microvasculares (10), e a diminuição de cada 1% na HbA1c está associada à redução de 18% no risco de eventos cardiovasculares (27). No seguimento observacional dos pacientes do estudo UKPDS, o controle glicêmico intensivo resultou em redução da incidência de infarto do miocárdio e morte (28). Recentemente, ensaios clínicos randomizados (ACCORD, ADVANCE e VADT) falharam em demonstrar benefício adicional da estratégia de controle glicêmico mais intensivo, com HbA1c em torno de 6,5% (29-31), e a recomendação vigente mantém-se HbA1c <7% (3,32).

Tabela 1 - Alvos terapêuticos em pacientes diabéticos.

Parâmetro	ADA
Glicemia de jejum (mg/dL)	70 -130
Glicemia pós-prandial 2h (mg/dL)	< 180
HbA1c (%)	< 7
Pressão arterial (mmHg)	<130/80
LDL (mg/dL)	<100
Triglicerídeos (mg/dL)	<150
HDL (mg/dL)	>40 homens, >50 mulheres

ADA: Associação Americana de Diabetes.

Quando as medidas gerais não são suficientes para atingir um controle glicêmico adequado, torna-se necessária a prescrição de tratamento medicamentoso adicional. Para alcançar os alvos glicêmicos, a maioria dos pacientes com DM 2 necessitará utilizar medicamentos orais ou injetáveis. Além disso, trata-se de uma doença progressiva, com perda das células beta-pancreáticas e necessidade da associação de vários medicamentos ao longo dos anos (17,33). A terapêutica tradicional inicia o manejo com monoterapia e realiza o acompanhamento com aumento da dose até a máxima efetiva, para então adicionar uma segunda medicação. Entretanto, frente à sabida falha da monoterapia ao longo dos anos de tratamento e à sugestão do benefício do bom controle nos primeiros anos da doença, o tratamento intensivo e com associação de medicações já no início do quadro é sugerido por alguns autores (17).

Atualmente, dispomos de diversas medicações com mecanismos de ação diferentes (descritas na Tabela 2): aumento da secreção de

insulina (sulfonilureias e meglitinidas), redução da resistência à insulina (metformina e tiazolidinedionas), retardo na absorção da glicose (inibidores da alfa-glicosidase), incretinomiméticos (agonistas do *glucagon like peptide 1* e inibidores da dipeptidil peptidase 4) e insulina. A proposta de tratamento do DM 2 está descrita na Figura 1 (34).

Biguanidas

A metformina é o representante das biguanidas disponível atualmente. Atua através da redução da resistência à insulina no fígado, tecido adiposo e outros tecidos periféricos, com consequente inibição da gliconeogênese hepática. Assim, seu principal efeito ocorre sobre a glicemia de jejum, sem acarretar hipoglicemia (35,36). Possui ótima eficácia no tratamento do DM2, com redução da HbA1c em torno de 1-2% (37), além de estar associada à redução de desfechos macrovasculares em pacientes obesos (38) e usuários de insulina (39,40). Outra vantagem é que não há ganho de peso, podendo a metformina até mesmo reduzi-lo. Recentemente, o uso de metformina vem sendo associado à menor taxa de câncer (36). Desta forma, recomenda-se a utilização de metformina em todos os pacientes com DM2 na ausência de contraindicações. Como efeitos colaterais, náusea, diarreia e dor abdominal acometem até um terço dos pacientes. A introdução lenta da medicação, com dose baixa uma vez ao dia, em uma das refeições, com aumento gradual, pode resultar em melhor tolerância em até 90% dos pacientes com uso continuado. A metformina de liberação lenta associa-se à menor incidência de náuseas no início do tratamento (41). A acidose láctica é um evento raro e quase exclusivo dos pacientes com contraindicações ao uso da medicação (35). Pode ocorrer deficiência de absorção da vitamina B12, porém raramente associado à anemia (42). As contraindicações para seu uso são doença renal com taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo de 30 mL/min/1,73 m², insuficiência hepática, hipoxemia e infecções graves (35,43).

Sulfonilureias

As sulfonilureias são secretagogos de insulina. Sua ação é determinada pela ligação a receptores nas células β-pancreáticas (subunidade SUR1 do canal de potássio), resultando na secreção de insulina (44). Estes agentes têm ótima eficácia no tratamento da hiperglicemia do DM 2, resultando em redução da HbA1c semelhante à metformina (37). Além disso, são bem tolerados e de baixo custo, tornando-se a segunda opção no tratamento do DM2 (34). Os novos agentes, de segunda geração (glimepirida, gliclazida), são mais potentes e resultam em menor taxa de hipoglicemia grave (45). Os prin-

cipais efeitos adversos são a hipoglicemia e o ganho de peso de 1 a 4 kg (37). As contraindicações ao seu uso são insuficiência renal e hepática.

Tiazolidinedionas

A pioglitazona, a tiazolidinediona disponível no mercado, atua através da ligação ao receptor nuclear PPAR γ com melhora da sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos (46). Uma vantagem é o baixo risco de hipoglicemia (37). A pioglitazona possui efeito benéfico no perfil lipídico (redução de LDL-colesterol e triglicerídeos, aumento de HDL-colesterol) (37,46). Entretanto, suas desvantagens são ganho de peso, retenção de líquido, insuficiência cardíaca e edema, principalmente em pacientes com uso concomitante de insulina, além de maior incidência de fraturas ósseas (37,46-49). A outra tiazolidinediona, a rosiglitazona, agora em uso restrito no mercado, foi associada a eventos isquêmicos cardiovasculares (50) e ensaio clínico recente não demonstrou benefício cardiovascular, além de comprovar a maior incidência de insuficiência cardíaca e fraturas (47). A pioglitazona, no estudo PROactive, foi associada à redução de 10% nos desfechos cardiovasculares combinados, porém sem alcançar significância estatística (51). Quanto à hepatotoxicidade, não há evidência de dano com estas medicações, porém recomenda-se avaliação das transaminases a cada 2 meses no primeiro ano de tratamento e, após, anualmente (46). As contraindicações são doença hepática ativa, insuficiência cardíaca classe III e IV, porém podem ser utilizadas em pacientes com insuficiência renal. Em resumo, devido aos efeitos colaterais graves, estas medicações devem ser utilizadas com cautela e em pacientes sem edema ou insuficiência cardíaca prévia. Sua principal indicação é para aqueles pacientes com controle glicêmico inadequado com drogas como metformina e glibenclâmida, e que não desejam iniciar insulino terapia.

Glinidas

A repaglinida e a nateglinida são secretagogos de insulina, com eficácia semelhante entre si no controle glicêmico (52), porém inferior a de agentes como metformina e sulfonilureias (37). Em relação às sulfonilureias, possuem ação mais rápida e mais breve, são mais eficazes no controle da glicemia pós-prandial, levando a menores taxas de hipoglicemia e menor ganho de peso (34). Podem ser utilizadas como monoterapia, em combinação com outras medicações orais (sem vantagem da associação com sulfonilureias) e com insulina (53). Os principais efeitos adversos são aumento de peso e hipoglicemia (34,53). Podem ser utilizadas em pacientes com perda de função renal, embora a segurança em indivíduos com TFG <30 mL/min/1,73 m² ainda

não esteja estudada. A insuficiência hepática reduz o metabolismo destas medicações (53).

Inibidores da alfa-glicosidase

A acarbose é um inibidor da α glicosidase, enzima responsável pelo último passo da digestão dos carboidratos na borda em escova do intestino proximal. Desta forma, a absorção dos carboidratos ocorre tardiamente, concomitante à secreção de insulina, com consequente redução da glicemia pós-prandial (54,55). Possui benefício moderado no controle glicêmico, com redução da HbA1c em torno de 0,7% (55), estando indicada naqueles pacientes com glicemia de jejum adequada e glicemia pós-prandial elevada. Em pacientes com tolerância diminuída à glicose, a acarbose foi associada à redução de eventos cardiovasculares combinados (56), benefícios estes não comprovados em pacientes com DM 2 (37). Outras vantagens são a ausência de ganho de peso ou hipoglicemia (34,54,55). Os efeitos adversos gastrointestinais ocorrem em até 30% dos pacientes, principalmente flatulência, mas também diarreia e dor abdominal. O uso em dose superior a 50 mg 3 vezes ao dia resultou em maiores taxas de efeitos adversos, sem benefício no controle glicêmico (55). Cirrose, doenças gastrointestinais e TFG abaixo de 25 mL/min/1,73m² são contraindicações ao seu uso.

Análogos do GLP-1

Incretinas - GLP1 (glucagon-like peptide-1) e GIP (*glucose-dependent insulinotropic peptide*) - são hormônios liberados pelas células intestinais com a ingestão dos alimentos, cujo efeito resulta na maior secreção de insulina com a ingestão de glicose oral do que com a sua infusão parenteral. Além da maior secreção de insulina, o GLP1 reduz a hiperglucagonemia, retarda o esvaziamento gástrico, reduz o apetite, e possui possíveis propriedades anti-apoptóticas nas células β pancreáticas (57). A exenatida é o análogo de GLP1 atualmente disponível para uso no Brasil, e pode ser utilizada em monoterapia, ou em associação com metformina, sulfonilureia e tiazolidinediona (57,58). O FDA não recomenda o uso da liraglutida (dose única diária) até o momento, embora esta medicação tenha se mostrado mais eficaz no controle glicêmico e com menor taxa de efeitos adversos a curto prazo que a exenatida (59). O taspoglutide (dose semanal) está sendo avaliado para liberação. O efeito dos análogos de GLP1 ocorre principalmente na glicemia pós-prandial (redução da HbA1c em torno de 1%) e na perda de peso, em parte devido aos seus efeitos adversos gastrointestinais (57,60,61). Outra vantagem é a baixa incidência de hipoglicemias, que ocorrem predominantemente quando há associação com outras medicações (57,61). Náusea é relatada

em 40 a 50% dos pacientes e é causa frequente de descontinuação do tratamento, porém este efeito é transitório (57,58). Relatos de caso de ocorrência de pancreatite em usuários de exenatida foram descritos, embora ainda sem comprovação causal com o fármaco (58). Outras desvantagens são o uso subcutâneo e o alto custo desta medicação. As contraindicações para seu uso são hipersensibilidade à medicação, cetoacidose, doenças gastrintestinais sintomáticas e TFG abaixo de 30 mL/min (58).

Inibidores da DPP IV

Vildagliptina, sitagliptina e, mais recentemente, saxagliptina são fármacos que inibem a enzima responsável pela degradação do GLP1 (dipeptidil peptidase IV - DPP IV), com consequente melhora do controle glicêmico (57,58). Pode ser utilizado em associação com metformina, sulfonilureias e tiazolidinediona (58). Tem como vantagens o uso por via oral em dose única diária, baixa frequência de efeitos adversos gastrintestinais e de hipoglicemias e a ausência de ganho de peso (60). Entretanto, medicações de menor custo e maior segurança como a metformina, possuem maior eficácia no controle glicêmico em relação à vildagliptina (62). Efeitos adversos descritos são gastrintestinais, dermatite de contato, cefaleia, artralgias, infecções como nasofaringite e infecção urinária (60,63). Em pa-

cientes com TFG abaixo de 50 mL/min, a dose da sitagliptina deve ser reduzida a 50 mg por dia, e, se abaixo de 30 mL/min, a 25 mg por dia (6,23). A vildagliptina é contraindicada em pacientes com disfunção hepática (58). A DPP IV atua sobre muitos peptídeos corporais, e sua inibição pode afetar outros sistemas, incluindo o sistema imune, e sua segurança ainda deve ser comprovada.

Amilinomiméticos

A amilina é um hormônio co-secretado com a insulina pelas células β pancreáticas, a qual proporciona redução da glicemia através da indução da saciedade, lentificação do esvaziamento gástrico e redução da secreção de glucagon (64). A pramlintida é um análogo da amilina, que pode ser utilizada em pacientes com DM1 (65) e DM 2 em uso de insulina (66). O benefício no controle glicêmico em pacientes com DM 1 é nulo ou de redução de, no máximo, 0,6% na HbA1c (64). Náusea, anorexia e hipoglicemia são os efeitos colaterais mais comuns (64,66), sendo que a dose de insulina prandial deve ser reduzida em 50% ao iniciar a medicação. Outra desvantagem é a aplicação subcutânea em múltiplas doses, separadamente da insulina. As contraindicações para seu uso são hipoglicemias graves, gastroparesia, insuficiência hepática ou renal graves.

Tabela 2 - Mecanismos de ação, eficácia, efeitos adversos e contraindicações dos antidiabéticos.

Droga	Mecanismo de ação	Redução da HbA1c	Peso	Perfil lipídico	Efeitos adversos	Contraindicações	Metabolismo e excreção
Biguanidas (Metformina)	↓ produção hepática de glicose	1-2%	↓ ou ↔	↓ LDL ↓ TG ↑ HDL	Náusea, diarreia, acidose láctica (raro)	TFG < 30 ml/min, ICC, Insuficiência hepática, DPOC	Renal
Sulfonilureias (glibenclâmida, glimepirida, gliclazida, glipizida)	Secretagogo de insulina	1-2%	↑	↔ Pode ↓ TG	Hipoglicemia	TFG < 50 ml/min ou creatinina > 2,0 mg/dl, Insuficiência hepática	Renal/ hepático
Glitazonas (pioglitazona)	Aumento da sensibilidade à insulina em tecidos periféricos	0,5-2%	↑	↓ LDL ↓ TG ↑ HDL	Aumento de peso, edema, anemia, ICC, fraturas	Doença hepática ICC	Hepático
Glinidas (repaglinida, nateglinida)	Secretagogo de insulina	0,5-1,5%	↑	↔ Pode ↓ TG	Hipoglicemia		R: Hepático N: Hepático/ Renal
Inibidores da α-glicosidase (acarbose)	Retardo na absorção de carboidratos	0,5-0,8%	↔ ou ↓	Mínima ↓ de LDL e TG; ↔ HDL	Flatulência, dor abdominal e diarreia	Doença intestinal Creatinina > 2 mg/dl Cirrose	-
Análogos GLP1 (exenatida)	Vários	0,5-1%	↓	↓ HDL	Náusea, vômitos, Reação na aplicação subcutânea	Doenças gastrintestinais TFG < 30 ml/min	Renal
Inibidores DPP IV (sitagliptina, vildagliptina)	Inibição da DPP IV	0,7%	↔		Infecções urinárias e nasofaríngeas	Relativas: ITU repetição, cefaléia crônica, insuficiência renal e hepática graves	S: 80% renal/ 15% hepático V: 69% hepático/ renal
Amilinomiméticos (Pramlintida)	SNC	0,6%	↓	↔	Gastrintestinais, ↑ hipoglicemias	Gastroparesia, hipoglicemias graves	Renal
Insulinas	Suplemento para célula β pancreática	1 a > 2%	↑	↓ LDL ↓ TG ↔ HDL	Hipoglicemia e aumento de peso	Não existem	Renal

ICC: insuficiência cardíaca congestiva, TFG: taxa de filtração glomerular, ITU: infecção trato urinário, DPOC: doença broncopulmonar obstrutiva crônica, SNC: sistema nervoso central.

Tabela 3 - Posologia dos antidiabéticos.

Droga	Nome comercial	Dose inicial	Dose máxima
Metformina	Diaformin® Dimefor® Glifage® Glucoformin® Meguanin®	500 mg	2500 mg/dia, em 2-3 x/dia (dose ideal 2000 mg/dia)
Glibenclamida Gliclazida Glipizida Glimepirida	Daonil® Diamicron® Minidiab® Glimepil® Amaryl®	2,5 mg 30 mg 2,5 mg 1 mg	20 mg/dia, em 2 a 3x/dia 120 mg/dia, em 2x (MR 1x) 20 mg, em 1 a 2x/dia 8 mg, 1x/dia
Pioglitazona	Actos®	15 mg	45 mg, 1x/dia
Repaglinida Nateglinida	Prandin® Starlixc®	1,5 mg 120 mg	6 mg, 3x/dia 360 mg, 3x/dia
Acarbose	Aglucose® Glucobay®	50 mg	300 mg, em 3x/dia
Exenatida	Byetta®	5 µg	10 µg, 2x/dia, SC
Vildagliptina Sitagliptina Saxagliptina	Galvus® Januvia® Onglyza®	50 mg 100 mg 5-10 mg	100 mg 200 mg 10 mg 1x/dia
Pramlintida	Symlin®	30 µg, 2x/dia, sc	120 µg, 2x/dia, SC

Insulina

A indicação do início de uso de insulina em pacientes com DM 2 é a falha dos antidiabéticos orais e mudança do estilo de vida em atingir controle glicêmico satisfatório. Sintomas sistêmicos de descompensação (perda de peso, poliúria, polidipsia, e glicemia de jejum acima de 270 mg/dL), complicações cardiovasculares e infecções graves também necessitam de tratamento com insulino terapia. As insulinas utilizadas atualmente são de origem humana ou análogos de insulina, e são classificadas pelo tempo de ação, descrito na Tabela 4. Usualmente utiliza-se insulina de longa ação, na dose de 0,2 U/kg de peso em dose única noturna (às 22 horas). Os ajustes são realizados a cada 2 a 3 dias de observação, com base na glicemia de jejum. Se o paciente não atingir as metas glicêmicas com uma única dose de insulina noturna, o passo seguinte é a insulinização plena, com doses múltiplas de insulina, a exemplo do que é realizado nos pacientes com DM 1. As insulinas pré-misturadas combinam em diferentes proporções insulinas basais e prandiais, porém seu uso não permite flexibilidade da dose utilizada. Entretanto, em pacientes com DM 2 com falha da terapia oral, o uso de 2 doses de insulina pré-misturada foi superior à dose única de insulina basal para o controle glicêmico (67). O uso de análogos de insulina não apresenta vantagens evidentes sobre as insulinas humanas em pacientes com DM 2, pois o controle glicêmico e

a taxa total de hipoglicemias são semelhantes, com custo mais elevado (68,69). A vantagem teórica é a redução do número de hipoglicemias noturnas e a comodidade da aplicação, já que os análogos de ação rápida podem ser administrados no momento da refeição (insulina regular: 30-40 minutos antes da refeição), e os de longa ação apenas uma vez ao dia (insulina NPH: 1 a 3 aplicações). Os efeitos adversos da insulino terapia são ganho de peso, hipoglicemia, e as reações cutâneas, como a lipoatrofia e a lipohipertrófia. Recentemente houve questionamento da segurança do uso da insulina glargina, já que estudos observacionais demonstraram associação com maior taxa de neoplasia nos usuários deste análogo em relação aos usuários de insulina humana (70). Estudos adicionais estão em andamento.

Além do tratamento descrito acima, os pacientes com DM 2 apresentam outros fatores de risco cardiovascular que devem ser manejados intensivamente, como a hipertensão arterial, a dislipidemia e o tabagismo (17). Em ensaio clínico desenhado para intervenção multifatorial, com objetivo de tratamento intensivo da hiperglicemia, hipertensão, dislipidemia, microalbuminúria, uso de AAS, inibidor da enzima conversora da angiotensina e estatina, houve redução de nefropatia, retinopatia, neuropatia autonômica (71), eventos cardiovasculares e mortalidade (72).

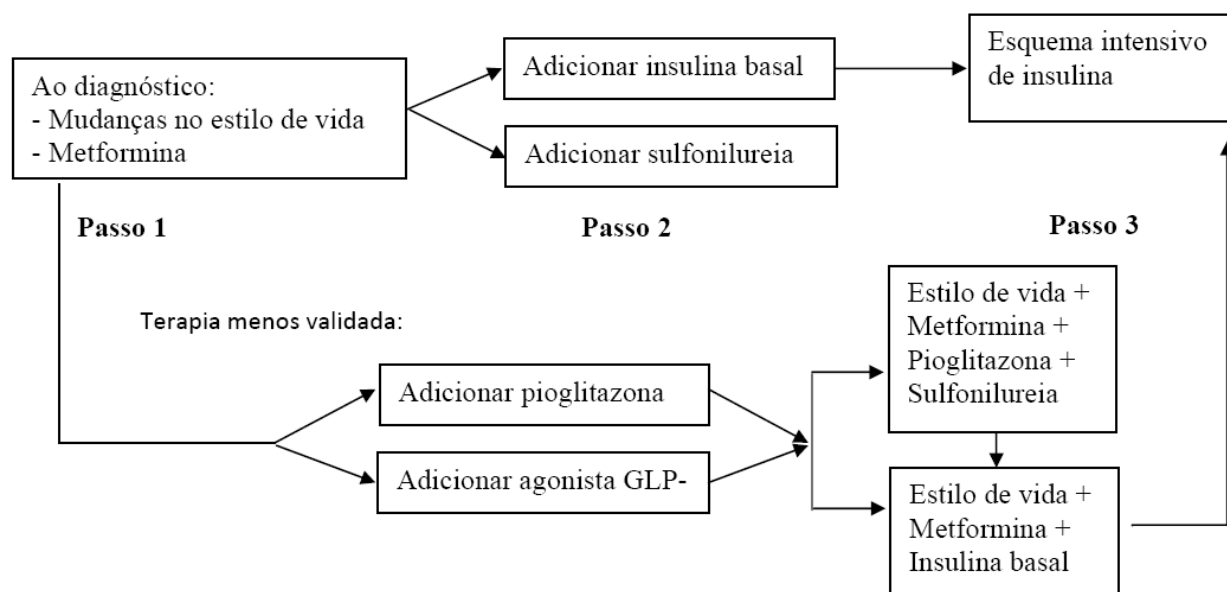
Tabela 4 - Classificação das insulinas.

Insulina	Início da ação	Pico de ação	Duração da ação	Posologia
Ultra-rápidas: Lispro Asparte Glulisina	5 a 15 min	30 a 90 min; média de 1 hora	4 a 6h	Aplicar logo antes ou logo após as refeições
Rápida: Regular	30 a 60 min	2 a 3 horas	6 a 8 horas	Aplicar 30 min antes das refeições
Intermediária: NPH	2 a 4 horas	4 a 8 horas	12 a 18 horas	1 a 3x/dia
Ultralentas: Glargina Detemir	2 a 4 horas	Sem pico	Aproximadamente 24 horas (menor para detemir em baixas doses < 20 UI)	1 ou 2x/dia

TRATAMENTO HOSPITALAR

Indivíduos com DM são mais frequentemente hospitalizados e necessitam de internações prolongadas quando comparados com aqueles sem DM (73). A hiperglicemia em indivíduos com e sem DM (nesse caso denominada hiperglicemia de estresse) aumenta a morbidade e a mortalidade durante o período de hospitalização. Entretanto, os resultados dos estudos clínicos são controversos. Enquanto alguns sugerem que o tratamento intensivo com insulina melhora os desfechos (74-77), outros não comprovaram a melhora da mortalidade com o tratamento intensivo da glicemia (78,79). A recomendação atual leva em consideração o estado de doença do paciente. Em pacientes criticamente doentes, recomenda-se a suspensão dos antidiabéticos orais e o uso de insulina endovenosa. A terapia com insulina deve ser iniciada quando a glicemia estiver persistentemente aci-

ma de 180 mg/dL, com objetivo de mantê-la entre 140 e 180 mg/dL. A monitorização com glicemia capilar deve ser frequente (a cada hora) para ajuste da dose de infusão da insulina e para prevenir a ocorrência de hipoglicemia (73). Nos pacientes não-criticamente doentes, a glicemia antes das refeições deve ser abaixo de 140 mg/dL e não deve ultrapassar 180 mg/dL em 2 horas após a refeição. A manutenção do esquema de tratamento com antidiabéticos orais depende dos níveis glicêmicos e do estado clínico do paciente. A administração de insulina subcutânea, com dose basal e de correção antes das refeições, é preferida quando há contraindicação para uso dos medicamentos orais e se o controle glicêmico não é adequado (73). Após a resolução da doença, geralmente o tratamento prévio pode ser restituído.

**Figura 1** - Algoritmo de tratamento do DM tipo 2. (Adaptado da referência 34).

REFERÊNCIAS

1. Maraschin J de F, Murussi N, Witter V, Silveiro SP. Diabetes mellitus classification. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(2):e40-6.
2. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 (suppl 1): S62-9.
3. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes - 2009. *Diabetes Care* 2010;33 (suppl 1): S11-61.
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
5. International Expert Committee Report the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
6. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, and Davidson MB. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2447-53.
7. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
8. Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005;28:01-13.
9. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
11. UK Prospective Diabetes Study Groups: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998;317:703-13.
12. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403.
13. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, Roque IFM, Richter B, Mauricio D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(3):CD003054.
14. Mozaffarian D, Kamineni A, Carnethon M, Djoussé L, Mukamal KJ, Siscovick D. Lifestyle risk factors and new-onset diabetes mellitus in older adults. *Arch Intern Med* 2009;169(8):798-807.
15. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359(9323):2072-7.
16. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
17. Del Prato S, Penno G, Miccoli R. Changing the treatment paradigm for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(suppl 2):S217-22.
18. Sahi I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-41.
19. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859-73.
20. The Look AHEAD research group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566-75.
21. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147(6):357-69.
22. Vettor R, Serra R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care* 2005;28(4):942-9.
23. Ruof J, Golay A, Berne C, Collin C, Lentz J, Maetzel A. Orlistat in responding obese type 2 diabetic patients: meta-analysis findings and cost-effectiveness as rationales for reimbursement in Sweden and Switzerland. *Int J Obes (Lond)* 2005;29(5):517-23.
24. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm191650.htm>
25. Rosenstock J, Hollander P, Gadde KM, Sun X, Strauss R, Leung A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the efficacy and safety of topiramate controlled release in the treatment of obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30(6):1480-6.
26. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:248-56.
27. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complica-

- tions of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-12.
28. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89.
 29. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72.
 30. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59.
 31. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129-39.
 32. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, et al. ADA position statement. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care* 2009;32:187-92.
 33. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281(21):2005-12.
 34. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(1):193-203.
 35. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334(9):574-9.
 36. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: A cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1620-5.
 37. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147(6):386-99.
 38. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
 39. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2070-80.
 40. Kooy A, Jager J, Lehert P, Bets D, Wulfellé MG, Donker AJM, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169(6):616-25.
 41. Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang YK, Lewin A. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(4):759-64.
 42. Wulfellé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Van Der Burg BB, et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med* 2003;254:445-63.
 43. Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z, Zadok BS, Kedar Y, Ravid M. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *Eur Journal of Int Med* 2002;13:428-33.
 44. Malaisse WJ, Lebrun P. Mechanisms of sulfonylurea-induced insulin release. *Diabetes Care* 1990;13(suppl 3):9-17.
 45. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17(6):467-73.
 46. Chiarelli F, Di Marzio D. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists and diabetes: current evidence and future perspectives. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(2):297-304.
 47. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373(9681):2125-35.
 48. Dormuth CR, Carney C, Carleton B, Bassett K, Wright J. Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med* 2009;169(15):1395-402.
 49. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CAMJ* 2009;180(1):32-9.
 50. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356(24):2457-71.
 51. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279-89.
 52. Li C, Xia J, Zhang G, Wang S, Wang L. Nateglinide versus repaglinide for type 2 diabetes mellitus in China. *Acta Diabetol* 2009.
 53. Blickle JF. Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials. *Diabetes Metab* 2006;32(2):113-20.

54. Balfour JA, McTavish D. Acarbose. An update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. *Drugs* 1993;46(6):1025-54.
55. van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005;28(1):154-63.
56. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
57. Todd JF, Bloom SR. Incretins and other peptides in the treatment of diabetes. *Diabet Med* 2007;24(3):223-32.
58. Gilbert MP, Pratlev RE. Efficacy and safety of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med* 2009;20:S309-18.
59. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;274(9683):39-47.
60. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298(2):194-206.
61. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2009;160:909-17.
62. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007;24:955-61.
63. Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev* 2008;60(4):470-512.
64. Hoogwerf BJ, Doshi KB, Diab D. Pramlintide, the synthetic analogue of amylin: physiology, pathophysiology, and effects on glycemic control, body weight, and selected biomarkers of vascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(2):355-62.
65. Edelman S, Garg S, Frias J, Maggs D, Wang Y, Zhang B, et al. A double-blind, placebo-controlled trial assessing pramlintide treatment in the setting of intensive insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(10):2189-95.
66. Hollander PA, Levy P, Fineman MS, Maggs DG, Shen LZ, Strobel SA, et al. Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26(3):784-90.
67. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *NEJM* 2009;361:1736-47.
68. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165(12):1337-44.
69. Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, et al. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Metab* 2009;94:564-9.
70. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Gunster C, Gutschmidt S, Selke GW and Sawicki PT. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulina analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52:1732-44.
71. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383-93.
72. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(6):580-91.
73. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2009;32(6):1119-31.
74. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
75. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction; long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99:2626-32.
76. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, et al. The relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction (Abstract). *Circulation* 2008;118 :S1109.
77. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553-91.
78. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:933-44.
79. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125-39.

Recebido: 10/11/2010

Aceito: 03/12/2010